

# 子宮内膜癌局所におけるエストロゲン合成・代謝の解明と新規内分泌療法の検討

著者	志賀 尚美
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2787号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/51021">http://hdl.handle.net/10097/51021</a>

氏 名 しが なおみ  
志賀 尚美

学 位 の 種 類 博士（ 医学 ）

学位授与年月日 平成 22 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科（博士課程）医科学 専攻

学位論文題目 子宮内膜癌局所におけるエストロゲン合成・代謝の解明と  
新規内分泌療法の検討

論文審査委員 主査 教授 八重樫 伸生

教授 荒井 陽一 教授 林 慎一

## 論 文 内 容 要 旨

### 1 研究目的

子宮内膜癌の多くはエストロゲン依存性腫瘍であり、子宮内膜癌組織内のエストロゲン濃度は正常子宮内膜組織や血中濃度に比較して有意に高い。これまでの報告から、局所の癌組織では間質のアロマターゼによりエストロゲンが合成され、その増殖・進展に深く関与すると考えられている。しかしこれまでに、局所における子宮内膜癌細胞と間質細胞の相互作用についての詳細な検討はない。今回、エストロゲン合成の key enzyme であるアロマターゼに着目し、共培養という手法を用いて子宮内膜癌の局所におけるエストロゲンの合成・代謝メカニズムの解明を試みた。さらにアロマターゼ阻害剤の子宮内膜癌細胞株に対する効果を検討し、新規内分泌療法の可能性を探った。

### 2 方法

2 種類の子宮内膜癌細胞株、対照としての乳癌細胞株と当教室にて外科的に摘出された子宮内膜癌（類内膜腺癌、進行期 Ia 期）より初代培養した間質細胞を用いて以下の実験を行った。まず、2 種類の子宮内膜癌細胞株、乳癌細胞株を単独培養した場合と、間質細胞と共培養した場合のエストロゲン合成関連酵素（ $17\beta$ -HSD type 1、 $17\beta$ -HSD type 2、アロマターゼ）および  $ER\alpha$  の mRNA 発現を検討した。次に 2 種類の子宮内膜癌細胞株を用いて、単独培養の子宮内膜癌細胞株と、間質細胞と共培養した子宮内膜癌細胞株のアロマターゼの活性を測定し比較検討した。また、エストロゲン合成の基質であるアンドロゲン（アンドロステンダイオンおよびテストステロン）を共培養した子宮内膜癌細胞株および乳癌細胞株に添加し、合成されたエストロゲン（エストロンおよびエストラジオール）の活性を測定した。さらに、共培養した子宮内膜癌細胞株に 2 種類のアロマターゼ阻害剤（非ステロイド系阻害剤としてアナストロゾール、ステロイド系阻害剤としてエキセメスタンを使用）を投与し、子宮内膜癌細胞株に対するアロマターゼ阻害剤の効果を検討した。

### 3 成績

2 種類の子宮内膜癌細胞株、乳癌細胞株を単独培養した場合と、間質細胞と共培養した場合のエストロゲン合成関連酵素および  $ER\alpha$  の mRNA 発現に有意差を認めなかった。2 種類の子宮内膜癌細胞株、間質細胞ともにアロマターゼ活性を認め、共培養により各細胞株のアロマターゼ活性は有意に上昇

した。また、間質細胞と共培養した子宮内膜癌細胞株にアンドロゲンを投与したところ、アンドロステンダイオン、テストステロンのどちらを投与した場合もエストロゲン活性の著しい上昇を認めた。産生されたエストロゲンは、子宮内膜癌細胞株ではエストロンがエストラジオールに比較して有意に高値であった。一方、乳癌細胞株ではエストラジオールがエストロンに比較して有意に高値であった。さらに、2種類の子宮内膜癌細胞株に、 $17\beta$ -HSD type 2 の発現が異なる間質細胞を共培養し、それぞれに2種類のアロマターゼ阻害剤を投与したところ、すべての組み合わせで有意に子宮内膜癌細胞株の細胞死が促進された。 $17\beta$ -HSD type 2 の発現の有無によって細胞死の促進率に有意差は認めなかった。アロマターゼ阻害剤は作用機序の異なる非ステロイド系阻害剤とステロイド系阻害剤1種類ずつを使用した。作用機序に関わらず同様に子宮内膜癌細胞株の細胞死が促進された。

#### 4 結論

子宮内膜癌局所において、癌細胞と間質細胞の相互作用によりアロマターゼの発現が増強され、アンドロゲンからエストロゲンが合成されると推察された。子宮内膜癌と乳癌では局所で合成されるエストロゲンの種類が異なっており、細胞増殖に関して子宮内膜癌ではエストラジオールのみならずエストロンも重要な役割を持つ可能性が示された。またアロマターゼ阻害剤によって細胞死が有意に促進されたことから、アロマターゼ発現症例ではアロマターゼ阻害剤が治療薬となる可能性がある」と推察された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題名.....子宮内膜癌局所におけるエストロゲン合成・代謝の解明と新規内分泌療法を検討.....

所属専攻・分野名.....発生・発達医学講座.....婦人科学分野.....

氏名.....志賀 尚美.....

子宮内膜癌の多くはエストロゲン依存性腫瘍であり、組織局所では間質のアロマターゼによりエストロゲンが合成され、癌の増殖・進展に深く関与すると考えられている。同じエストロゲン依存性腫瘍の乳癌では癌細胞と間質細胞の相互作用によりアロマターゼ活性が上昇しエストロゲン合成に関与していることが報告されている。しかし子宮内膜癌においては、これまでに局所のエストロゲン合成にどのように子宮内膜癌細胞と間質細胞が関わっているのか詳細な検討はない。本研究はエストロゲン合成の key enzyme であるアロマターゼに着目し、共培養という手法を用いて子宮内膜癌局所におけるエストロゲンの合成・代謝の解明を試みている。さらにアロマターゼ阻害剤の子宮内膜癌細胞株に対する効果を検討し、新規内分泌療法としての可能性を探っている。

本研究は2種類の子宮内膜癌細胞株と対照として乳癌細胞株、そして外科的に摘出した子宮内膜癌より初代培養した間質細胞を用いて以下の実験を行っている。まず、子宮内膜癌細胞株、乳癌細胞株を単独培養した場合と、間質細胞と共培養した場合のエストロゲン合成関連酵素およびER $\alpha$ のmRNA発現を検討し、単独培養した場合と、共培養した場合のエストロゲン合成関連酵素およびER $\alpha$ のmRNA発現に有意差を認めないことを確認した。次に子宮内膜癌細胞株を単独培養した場合と、共培養した場合のアロマターゼ活性を測定し、子宮内膜癌細胞株、間質細胞単独でアロマターゼ活性を認め、共培養によりアロマターゼ活性が有意に上昇したことを確認した。また、エストロゲン合成基質であるアンドロゲン共培養した子宮内膜癌細胞株および乳癌細胞株に添加し、合成されたエストロゲン活性を測定したところ著しい上昇を認めた。産生されたエストロゲンは子宮内膜癌細胞株ではエストロンがエストラジオールに比較して有意に高値であった。一方、乳癌細胞株ではエストラジオールがエストロンに比較して有意に高値であった。さらに子宮内膜癌細胞株と間質細胞の共培養に2種類のアロマターゼ阻害剤を投与したところ、すべての組み合わせで有意に子宮内膜癌細胞株の細胞死が促進された。

以上より子宮内膜癌局所において、癌細胞と間質細胞の相互作用によりアロマターゼの発現が増強され、アンドロゲンからエストロゲンが合成されると推察された。また子宮内膜癌と乳癌では局所で合成されるエストロゲンの種類が異なっており、細胞増殖に関して子宮内膜癌ではエストラジオールのみならずエストロンも重要な役割を持つ可能性が示された。さらにアロマターゼ阻害剤によって細胞死が有意に促進されたことから、アロマターゼ発現症例ではアロマターゼ阻害剤が治療薬となる可能性が示された。本研究は子宮内膜癌局所のエストロゲン合成・代謝メカニズムの解明の一助となり、さらに若年で妊孕性温存を希望する症例や再発症例にとってアロマターゼ阻害剤が新規内分泌治療薬となる可能性を示し、学位に十分値するものと判断される。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。